

DANIELA DE SOUZA COELHO

**DESEMPENHO NEUROCOGNITIVO DE PACIENTES COM
MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2019

DANIELA DE SOUZA COELHO

**DESEMPENHO NEUROCOGNITIVO DE PACIENTES COM
MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências da Universidade Federal de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof.Dr. Feres Eduardo Ap. Chaddad Neto

Coorientadora:

Prof.^a Dr.^a Flávia Heloísa Dos Santos.

São Paulo

2019

de Souza Coelho, Daniela

DESEMPENHO NEUROCOGNITIVO DE PACIENTES COM
MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL / Daniela de Souza
Coelho. - São Paulo, 2019.
XVI, 72f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Programa de Pós
Graduação em Neurologia e Neurociências.

Título em inglês: NEUROCOGNITIVE PERFORMANCE OF
PATIENTS WITH CEREBRAL ARTERIOVENOUS
MALFORMATION.

1. Malformações Arteriovenosas Intracranianas . 2. Testes
Neuropsicológicos. 3. Cognição.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA E NEUROCIÊNCIAS

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Manoel Antônio de Paiva Neto

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Prof.^a Dr.^a Célia Harumi Tengan

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Dedicatória

A **Deus**, por seu cuidado e por me abençoar além do que eu imaginava.

Aos meus pais, **José Cordeiro Coelho** e **Lucia de Souza Coelho** pelo porto seguro, amor incondicional, incentivo, esforço e dedicação que permitiram essa realização.

À minha irmã, **Milena Coelho Pinotti** pelo incentivo, apoio e amor. Ao meu cunhado **Luiz Henrique Pinotti** pela amizade e leveza que traz à nossa família. Ao meu sobrinho amado **Henrico Coelho Pinotti** por toda compreensão em minhas ausências.

A todos os meus familiares, em especial aos que mesmo longe se fizeram presentes, **Carlos Cordeiro Coelho**, meu tio amigo por me encorajar e **Camila Barbe Burns**, minha prima irmã, que se fez presente me incentivando, me acolhendo e me ajudando inúmeras vezes. Às minhas tias **Dina Souza**, **Marlete Ribeiro** e **Marlene Birello** por todo amor e apoio.

Aos meus amados avós **Maria de Lurdes Amorim de Souza**, **José de Souza**, **Messias Menandro Coelho** (in memoriam), e **Gilvanda Cordeiro Coelho**.

Agradecimentos

Ao **Professor Dr. Feres Eduardo Ap. Chaddad Neto**, pelas aulas de neuroanatomia aplicada às doenças neurovasculares, pelas discussões de casos, do antigo ao novo laboratório de Anatomia micro-neurocirúrgica. Sou grata pelas oportunidades e por me permitir fazer parte do ambulatório de malformações arteriovenosas. Obrigada pela confiança e pelo incentivo ao meu trabalho.

À **Professora Dr.^a Flávia Heloísa Dos Santos**, que com sua maestria sempre se fez presente mesmo em outro continente. Obrigada por todas as orientações, paciência, pela exigência de nunca perder a excelência e qualidade científica. Mas, sou especialmente grata por me ensinar a ser frutífera e não apenas produtiva.

À **Professora. Dr.^a Célia Harumi Tengan**, coordenadora do Programa de Pós-Graduação da Neurologia e Neurociências da Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina, por permitir o desenvolvimento deste projeto.

Ao **Professor Dr. Sérgio Cavalheiro**, Professores e Assistentes da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, por me receberem empaticamente como profissional com outra formação.

Ao **Dr. Marcos Devanir Silva da Costa**, pela imensa colaboração na análise dos resultados, interpretações e revisões.

À **Professora Dr.^a Gisele Sampaio Silva**, pelo exemplo de profissionalismo, que agregou valor ímpar à minha formação, da residência à pós-graduação stricto sensu.

Ao colega neurocirurgião **Ms. Bruno Fernandes de Oliveira**, por sugerir que eu estudasse os pacientes neurovasculares no meu período de residência, e pela colaboração das análises estatísticas desde daquele momento.

Aos colegas **Ms. Daniel de Araújo Paz**, pelo incentivo inicial ao trabalho e ao **Ms. Mauricio Isaac Panício**, representando os ex-residentes que deram todo apoio diário ao trabalho.

Ao amigo neurocirurgião **Ms. Lucas de Queiroz Chaves**, representando os fellows que deram todo o suporte para a execução do trabalho.

Aos colegas do Centro de Neurociência **Dr. José Maria Campos Filho** e **Dr. Hugo Dória**, pelo coleguismo e colaboração no decorrer do processo.

Aos colegas da secretaria da Disciplina de Neurocirurgia **Marisa Santos Lima**, **Otávio Henrique Nascimento de Souza**, **Marcos Antônio de Lima Franca** e **Carlos Henrique Francisco de Amorim** que me deram todo apoio diário com leveza e efetividade.

Ao colega **Edvaldo Messias**, da secretaria de do Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências, pelas orientações minuciosas e excepcional empatia.

À querida **Professora Dr.^a Érika Santangelo**, coordenadora da Residência Multiprofissional em Neurologia e Neurocirurgia, e a todos os tutores e preceptores pelas trocas e grande torcida em todo esse período.

À **Helenice Almeida** e **Roseanne Bresan**, minhas ex-residentes e pupilas, por enfrentarem comigo o desafio da Neuropsicologia Hospitalar.

À querida **Monique Estanislau Neves**, que generosamente contribui em âmbito nacional para a divulgação da doença.

E, principalmente, aos **pacientes** por permitirem gentilmente que eu adentrasse seus universos e por partilharem não só seus aspectos neurocognitivos, mas também suas angústias e anseios frente à doença. Sou grata a todos vocês!

Lista de figuras

Figura 1. Imagem de uma MAVc temporo-occipital publicada em 1932 por Traquair no livro "*An Introduction to Clinical Anatomy*" e em 1934 na monografia de Egas Moniz. ⁽¹⁶⁾

Figura 2. Imagem A. RM de crânio revelando MAVc rota localizada na superfície medial do lobo frontal à direita. Corte coronal na sequência ponderada em T2 evidenciando "flow voids" da MAVc e **B.** sequência ponderada em T1 com contraste mostrando realce do nidus da MAVc.

Figura 3. Imagem A. Angio-RM em corte sagital mediano evidenciando nidus compacto em joelho do corpo caloso. **B.** Angiografia Digital em projeção lateral com injeção pela carótida direita que revela irrigação pela artéria comunicante anterior, artéria pericalosa e drenagem pela veia cerebral interna e drenagem venosa profunda.

Figura 4. Quadro 1. Sistema de Classificação da Escala de Spetzler-Martin. ⁽⁴¹⁾

Figura 5. Imagens referentes à escala de SM. **A.** correspondendo à uma MAVc grau I devido ao tamanho; **B.** grau II com 2 pontos por tamanho; **C.** grau III com 3 pontos por tamanho, **D.** grau IV com 3 pontos por tamanho e 1 veia de drenagem e; **E.** grau V com um ponto por eloquência, 1 por veia de drenagem e 3 por tamanho. ⁽⁴¹⁾

Figura 6. Fluxograma descrevendo os pacientes que não atenderam o critério de inclusão no estudo.

Figura 7. Gráfico Referente à análise descritiva dos déficits neurocognitivos em pacientes com malformação arteriovenosa cerebral (MAVc). Com base no escore Z do instrumento (Neupsilin), considerou-se déficit, um desvio padrão (DP) menor que a média da população normal. Eixo X número de pacientes e eixo Y funções neurocognitivas.

Lista de tabelas

Tabela 1. Dados Sociodemográficos da amostra estudada.

Tabela 2. Dados Clínicos e neuropsicológicos da amostra estudada.

Tabela 3. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com as funções e domínios neurocognitivos de ambos os grupos de MAVc, rotas e não rotas.

Tabela 4. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos de ambos os grupos de MAVc e topografia anatômica.

Tabela 5. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos em ambos os grupos de MAVc e Grau de SM.

Tabela 6. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos em ambos os grupos de MAVc e fluxo.

Lista de siglas e acrônimos

a.C.: Antes de Cristo

AngioTC: Angiotomografia

ARUBA: *A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations*

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DP: Desvio Padrão

Dr.: Doutor

Dr.^a: Doutora

d.C.: Depois de Cristo

et al.: E outros

FE: Função Executiva

MAV: Malformação arteriovenosa

MAVc: Malformação (ões) arteriovenosa (s) cerebral (is)

MO: Memória Operacional

mRS: Escala de Rankin modificada

N: Número de participantes

Prof: Professor

Prof.^a: Professora

RM: Ressonância magnética

SM: Spetzler-Martin

T: Test-t

TC: Tomografia Computadorizada

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

VRAS: *Virginia Radiosurgery AVM Scale*

Lista de símbolos

% Porcentagem

< Menor

> Maior

Resumo

A malformação arteriovenosa cerebral (MAVc) é uma doença congênita, relativamente rara e que se manifesta normalmente da terceira a quarta década de vida. Seus sintomas variam de acordo com sua apresentação - rota e não rota. Contudo, no rol de sintomas neurológicos geralmente não é abordado o desempenho neurocognitivo. **Objetivo:** Descrever as funções neurocognitivas de pacientes com MAVc rotas e não rotas de acordo com a escala de Spetzler-Martin (SM), estado de fluxo e topografia anatômica. **Método:** Neste estudo transversal parcialmente encoberto, foram abordados 91 pacientes com MAVc de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos. Foram selecionados para avaliação 70 pacientes que atenderam o critério de inclusão do estudo, e estes foram avaliados com o instrumento de Avaliação Neuropsicológica Breve Neupsilin. **Resultados:** Dos 70 pacientes, 50 (71,43%) com MAVc apresentaram déficits em pelo menos um dos 8 domínios neurocognitivos pesquisados, na ausência de déficits neurológicos. Destas MAVc, 50% eram não rotas e não houve diferença significativa na função de memória em comparação ao grupo de pacientes com AVM rotas localizadas no lobo temporal. A escala de Spetzler-Martin não se associou ao desempenho cognitivo de pacientes com um MAVc não rota. Entretanto houve déficits na memória operacional de pacientes com MAVc de alto grau (SM) rotas, bem como déficits na função executiva (fluência verbal) em pacientes com MAVcs de baixo grau (SM) ($p < 0,001$). **Conclusão:** Os pacientes com MAVc não rotas e rotas, mesmo sem sintomas neurológicos, exibiram déficits neurocognitivos no pré-operatório. As escalas que medem a incapacidade e que foram utilizadas nos principais estudos clínicos, não avaliam as alterações neurocognitivas e, portanto, desconsideram o impacto de tais alterações sob a qualidade de vida dos pacientes. Esse achado levanta uma questão importante sobre os efeitos do tratamento neurocirúrgico, porque reforça a hipótese de que as alterações cognitivas podem ser pré-existentes e não determinadas pelas intervenções.

Palavras Chave: Malformação Arteriovenosa Cerebral; Testes Neuropsicológicos; Performance Cognitiva; Déficit Neurocognitivo; Sintomas neurológicos.

Abstract

Cerebral arteriovenous malformation (cAVM) is a relatively rare congenital disease that usually occurs in the third to fourth decade of life. Its symptoms vary according to its ruptured and unruptured presentation, however, neurocognitive aspects are not usually addressed in the list of neurological symptoms. **Objective:** To describe the neurocognitive functions of patients with ruptured and unruptured MAVcs according to the Spetzler-Martin (SM) scale, flow status and anatomical topography. **Method:** In this partially blind cross-sectional study, 91 patients with cAVM of both genders, aged between 18 and 60 years, were approached. Seventy patients who met the criteria for inclusion in the study were selected for evaluation, and these were evaluated using the Neupsilin Brief Neuropsychological Instrument. **Results:** Out of 70 patients, 50 (71.43%) with MAVc presented deficits in at least one of the 8 neurocognitive domains surveyed, although they did not present neurological deficits. Of these MAVcs, 50% were unruptured, and no significant difference in memory was observed compared with the group of patients with a MAVc rupture in the temporal lobe. The Spetzler-Martin scale did not influence the results of patients with an unruptured MAVc. We found deficits in working memory in patients with ruptured MAVcs high-grade (SM), and we found deficits in executive function (verbal fluency) in patients with low-grade (SM) MAVcs ($p < 0.001$). **Conclusion:** The cAVM patients unruptured e ruptured even without neurological symptoms, already present neurocognitive deficits. The scales that evaluate disability used in the main clinical studies do not evaluate neurocognitive alterations and thus disregard any deficits that affect quality of life. This finding raises an important question about the effects of interventional treatment because it reinforces the hypothesis that cognitive alterations may be pre-existing and not determined by the interventions.

Keywords: Cerebral Arteriovenous Malformation; Neuropsychological Tests; Cognitive Performance; Cognitive Impairments; Neurologic Symptoms.

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Siglas e Acrônimos	xi
Lista de Símbolos	xii
Resumo.....	xiii
Abstract.	xiv
1. INTRODUÇÃO/ REVISÃO DE LITERATURA	1
1.1 Histórico da Neurocognição.....	2
1.2 Histórico das Malformações Arteriovenosas	4
1.2.1 Características.	6
1.2.2 Causas	7
1.2.3 Epidemiologia	8
1.2.4 Apresentação Clínica	9
1.2.5 História Natural, Prognóstico e Tratamento	9
1.2.6 Malformação Arteriovenosa Cerebral e Neurocognição	12
2. OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivo Específico	15
3. MÉTODO.....	16
3.1 Tipo de Estudo.....	17
3.2 Aspectos Éticos.....	17
3.3 Delineamento da Amostra.....	17
3.3.1 Critérios de Inclusão.	17
3.3.1 Critérios de Exclusão.	18
3.3.2 Procedimentos e Instrumentos	18
3.4 Análise Radiológica.....	19
3.5 Estatística.....	19
4. RESULTADOS.....	21
4.1. Dados da Anamnese e Sociodemográficos.....	22
4.2.1 Dados da Avaliação Neuropsicológica.....	25

4.2.2 Dados por Apresentação Rota e Não Rota	25
4.2.3 Dados da Avaliação por Localização	27
4.2.4 Dados por Grau na Escala de Spetzler-Martin	28
4.2.5 Dados por Fluxo	29
5. DISCUSSÃO	31
5.1 Limitações e Forças do Estudo	36
6. CONCLUSÃO	37
Referências	
Anexos	

O presente estudo apresenta uma análise dos aspectos neurocognitivos de pacientes com malformação arteriovenosa cerebral (MAVc). Para tanto, foram apresentados tópicos visando a contextualização da relação cérebro e neurocognição, abordados de forma breve das antigas teorias à atual especialidade da neuropsicologia.

As antigas teorias descreviam os aspectos do cérebro e da neurocognição de forma integrada. Com o passar dos anos, o avanço da tecnologia e a maior especificidade das áreas da medicina, as teorias se separaram.

A neuropsicologia surge nos últimos anos esforçando-se para que haja essa reintegração, fator particularmente relevante no caso da malformação arteriovenosa cerebral.

1.1 Histórico da Neurocognição

Os primeiros relatos de distúrbios cognitivos em casos neurológicos foram relatados a 3500 a.C., em papiros descobertos por Edwin Smith no século XIX. ^(1,2,4)

Hipócrates (460-377 a.C.) também pode ser considerado o primeiro a aventar a possibilidade de o cérebro ser a sede de várias doenças. De acordo com ele, os males da psique deviam-se a alterações cerebrais. ⁽³⁾ A discussão acerca do corpo e psique (séculos XVII-XVIII) trouxe diversas teorias, dentre elas a de René Descartes (1596- 1650), que dissociava a mente do corpo. Este pensamento prevaleceu até o século XIX, quando a mente passa a ser associada ao córtex cerebral. ^(2,3)

Franz Joseph Gall (1758-1828), criador da doutrina de frenologia, considerava que cada faculdade afetiva ou intelectual estava localizada em determinada parte do córtex cerebral, o que geraria saliências e reentrâncias no cérebro e no crânio. ⁽⁴⁾ A Frenologia foi contestada, mas a ideia de localização das funções cognitivas influenciou diversos pesquisadores. Dentre eles, Paul Broca (1824-1880), que investigou, por meio de estudos anátomoclínicos, pacientes com déficits de linguagem pós-lesão cerebral. Seus estudos, junto com os de Carl Wernicke (1848-1905), demarcam o início dos estudos da neuropsicologia da linguagem. ^(1,2,4)

Na mesma época, outros estudos vieram a favor da localização das funções cognitivas, dentre eles o de Panizza, que em 1855 associou lesões na região

occipital com a cegueira, e o de Harlow, que descreveu o caso de Phineas Gage em 1849, relacionando a área frontal com alterações de comportamento.

Em 1861, Paul Broca nomeou a afasia motora e a possível dominância hemisférica e em 1874, Carl Wernicke descreveu a associação entre giro temporal e afasia de compreensão. ^(2,3,4)

Entre os principais precursores sobre o estudo da cognição, destaca-se o soviético Alexander Romanovitch Luria (1902-1977), conhecido como o pai da neuropsicologia. A carreira de Luria inicia-se em 1917 em meio à revolução Russa, momento que influenciou sua história e o aproximou de Sigmund Schlomo Freud. Luria também foi influenciado por Ivan Pavlov e Wladimir Bechterew. Escreveu “Os princípios da verdadeira Psicologia”, que defendia que para lidar com a personalidade, seria necessário considerar os aspectos psicológicos, biológicos e sociais do ser humano. ^(4,5,6)

Em meados de 1924, Luria desenvolveu o método de associação livre versus tempo de reação motora verbal de respostas afetivas e efetivas, que posteriormente nomeou-se como detector de mentiras. ^(2,7) Em 1940, Luria termina seu doutorado em “conflitos humanos” e em meio à perseguição intelectual da época, opta por cursar medicina no interior da Rússia, especializando-se em neurocirurgia. Neste período, Luria colocou em prática seus conhecimentos prévios, avaliando os soldados no início da guerra. Condecorado pelo governo Russo em 1945, Luria recebe um laboratório e começa a desenvolver os testes neuropsicológicos. Cinco anos depois, devido ao período de perseguição do povo judeu, ele foi exilado e seu instituto fechado. Luria interrompe sua pesquisa de testes neuropsicológicos e passa a escrever sobre cognição, déficits e alterações do desenvolvimento. ^(5,6,7)

Em paralelo a contextual história de Luria, o termo Neuropsicologia também estava sendo disseminado nos Estados Unidos, surgindo pela primeira vez em 1913 numa exposição de William Osler no hospital Johns Hopkins. No mesmo período o psicólogo americano Arthur Benton da universidade de Columbia e a psicóloga americana Edith Kaplan da universidade de Boston, também trouxeram importantes contribuições para neuropsicologia e testagem neuropsicológica quantitativa. ⁽¹⁾

Alguns pesquisadores consideram Dr.^a. Brenda Milner (1918) como a fundadora da neuropsicologia. A Psicóloga ficou conhecida por ter estudado e

acompanhado o caso de Henry Molaison (HM) por 51 anos. Após a ablação do lobo temporal medial de HM Dra. Milner descreveu sobre o papel central do hipocampo e a complexidade da memória. Em 2019, aos 100 anos de idade, Dra. Brenda Milner segue atuando no Instituto Neurológico de Montreal, na Universidade McGill e ministrando conferências por todo o mundo. ^(8,9)

Atualmente a Neuropsicologia é a especialidade que atua no diagnóstico, no acompanhamento, no tratamento e na pesquisa da neurocognição, sob o enfoque da relação entre comportamento, emoção e o funcionamento cerebral. No Brasil, trata-se de uma especialidade oficialmente reconhecida pelo Conselho Federal de Psicologia por meio da Resolução nº002/2004 ⁽¹⁰⁾ e pelo Conselho de Fonoaudiologia no ano 2014 ^(10,11), sendo esta última ainda muito debatida pelo fato de os fonoaudiólogos não terem habilitação para a aplicação de muitos testes que são de uso exclusivo do Psicólogo.

No ambiente hospitalar, o neuropsicólogo pode atuar nas unidades ambulatoriais, internação e terapia intensiva. Sendo este profissional solicitado para auxílio no diagnóstico diferencial, acompanhamento clínico em situações pré, intra, ou pós cirúrgicas, assim como, na orientação para o retorno das atividades de vida diária e orientação neuropsicológica aos familiares. ^(12,13, 14) Embora seja mais usual o termo cognição, este foi atualizado em 2014 para neurocognição, que inclui condições neurológicas ou psiquiátricas que influenciem a memória ou outras funções neurocognitivas. ⁽¹⁴⁾

1.2 Histórico das Malformações Arteriovenosas

A malformação arteriovenosa (MAV) é um complexo anormal de veias e artérias sem interposição de capilares, e na antiguidade constavam algumas descrições. ⁽¹⁹⁾

O papiro Ebers (1500 a.C.) incluía observações sobre algumas malformações vasculares em órgãos visíveis, como por exemplo, veias varicosas. Posteriormente outros estudiosos vieram, como Avicena (42 a.C. e 37 d.C.), que descreveu os seios venosos; e Cláudio Galeno (129-199) que também fez importantes descobertas, como distinguir veias e artérias. ^(3,16)

A posteriori William Harvey (1568-1657) descreveu detalhes sobre o sistema circulatório, seus estudos também criaram influências. Outro pioneiro deste período nos estudos vasculares e neuroanatômicos foi Thomas Willis (1621–1675), que além de seu pioneirismo nos estudos neuroanatômicos influenciou também os estudos na área da Psicologia Médica. ^(3,16,17)

O precursor para as teorias modernas sobre malformações vasculares foi Marcello Malpighi (1628-1694), mas, foi em 1757 que as características clínicas e alguns aspectos hemodinâmicos foram descritos pelo médico e anatomista William Hunter (1718-1783). O referido descreveu malformações vasculares sendo causadas por uma comunicação anormal entre veias e artérias. ⁽¹⁸⁾ Contudo, as MAVs cerebrais ou intracranianas foram relatadas pela primeira vez em 1932 nos estudos de autópsias em jovens na faixa dos 20 anos. ⁽¹⁶⁾

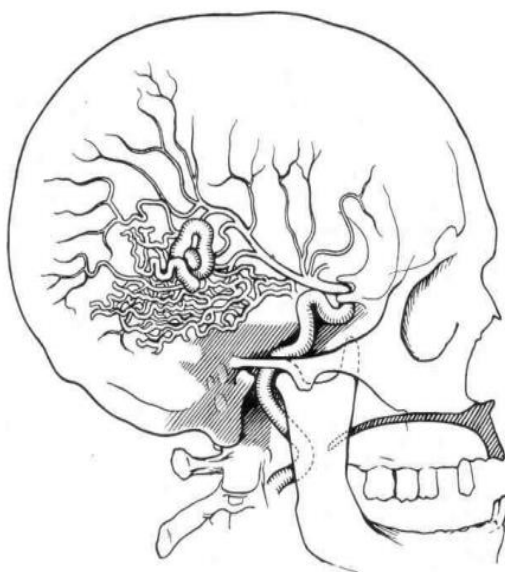


Figura 1. Imagem de uma MAVc temporo-occipital publicada em 1932 por Traquair no livro *"An Introduction to Clinical Anatomy"* e em 1934 na monografia de Egas Moniz ⁽¹⁶⁾ Reprodução autorizada pela American Association of Neurological Surgeons e Journal of Neurosurgery (Anexo D).

1.2.1 Características

A malformação arteriovenosa cerebral (MAVc) foi descrita por Steinheil em 1985 como uma condição congênita, na qual existe um complexo anormal entre veias e artérias, sem interposição de capilares. Ela é caracterizada pela presença de vasos nutridores, veias de drenagem e nidus vascular, que agem como um *shunt* arteriovenoso. (19, 20, 21)

Esse complexo arteriovenoso, no qual um ou múltiplos pedículos alimentam o nidus e drenam uma variedade de canais de fluxo venoso, é frequentemente caracterizado por uma única grande veia de drenagem, embora várias veias de drenagem também possam estar presentes, de maneira superficial ou profunda. (21,22,23)

O padrão de excelência para o diagnóstico de MAV é a angiografia cerebral, e com a evolução das técnicas de neuroimagem, aumentou o diagnóstico de MAVc não rotas, que agora apresenta novos desafios no que diz respeito ao tratamento. (23)

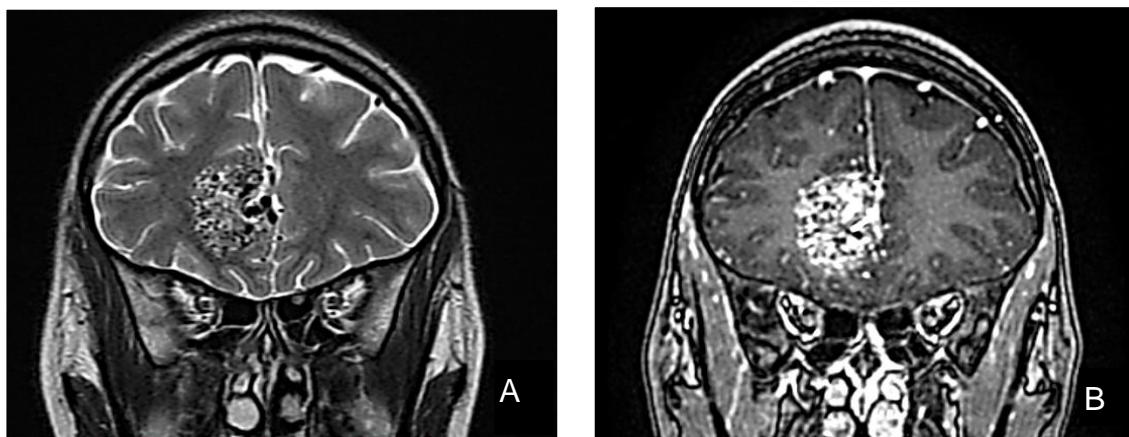


Figura 2. Imagem A. RM de crânio revelando MAVc rota localizada na superfície medial do lobo frontal à direita. Corte coronal na sequência ponderada em T2 evidenciando "flow voids" da MAVc e **B.** sequência ponderada em T1 com contraste mostrando realce do nidus da MAVc.

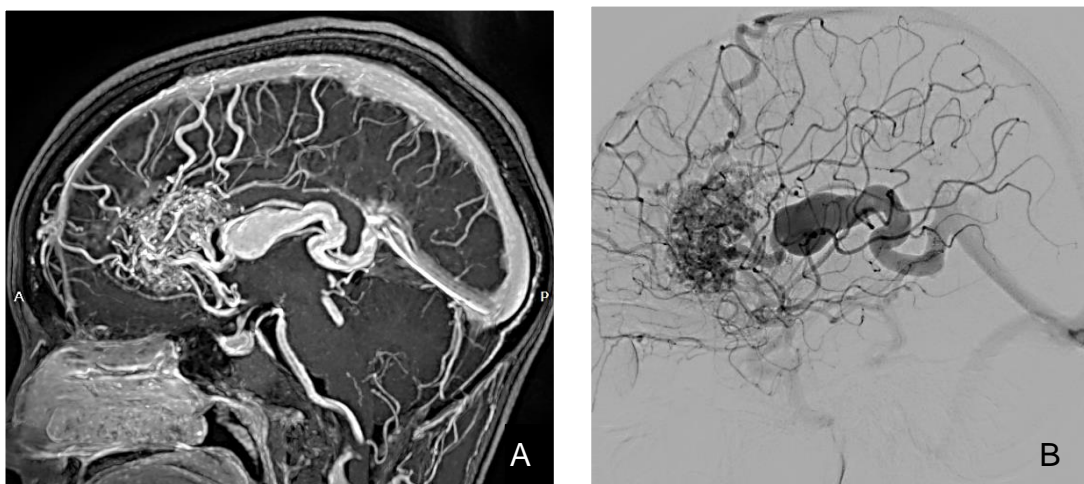


Figura 3. Imagem A. Angio-RM em corte sagital mediano evidenciando MAVc não rota no lobo temporal com nidus compacto em joelho do corpo caloso. **B.** Angiografia Digital em projeção lateral com injeção pela carótida direita, que revela irrigação pela artéria comunicante anterior, artéria pericalosa e drenagem pela veia cerebral interna e drenagem venosa profunda.

Embora MAVc seja considerada uma doença congênita, raramente é realizado o diagnóstico pré-natal, mesmo com refinamento de técnicas como a ressonância magnética fetal, ultrassonografia tridimensional e ultrassom com Doppler. ⁽²⁴⁾ Fato que sugere duas hipóteses, de que esse complexo arteriovenoso se desenvolva após o nascimento, ou que não cresceram o suficiente antes do nascimento para serem detectáveis. ⁽²⁵⁾

1.2.2 Causas

A patogênese da MAVc segue incerta, alguns estudos remetem que o seu surgimento se deve à alterações ocorridas durante o desenvolvimento embrionário por volta da sétima semana, período em que ocorre o desenvolvimento dos capilares e consequentemente a comunicação direta entre veias e artérias. ⁽²⁶⁾ Outro estudo indica que esse processo advém até a décima segunda semana de gestação, quando o feto mede de 40 a 80 milímetros. Período em que ocorrem os processos de vasculogênese, angiogênese, remodelação e diferenciação vascular intracraniana. ⁽²⁵⁾ Existe também outra hipótese já testada em modelo animal, de que forças hemodinâmicas possam provocar o desenvolvimento da MAVc, interferindo no período epigenético crítico e processo endotelial. ⁽²⁸⁾

Em contrapartida, alguns relatos de casos descrevem o desenvolvimento de MAV no período pós-natal, evidenciados por seguimento de neuroimagem. O surgimento das MAVc “de novo”, isto é, após uma angiografia negativa, está associado à outras alterações cerebrais como doença de Moyamoya, cavernoma, tumor, trauma e doenças desmielizantes. ⁽²⁸⁾ Embora seja rara, a resolução espontânea também é relatada na literatura científica, a qual sugere que a ação de fatores hormonais e angiogênicos influencia na patogênese da MAVc. ^(28, 29)

A base genética da MAVc ainda está sendo elucidada, mas, a hipótese é que seja decorrente de alterações em metaloproteinases que podem levar ao comprometimento da estabilidade vascular e angiogênese irregular. Outra hipótese é mutação do gene KRAS nas células endoteliais cerebrais, contudo, ainda são necessárias pesquisas mais consistentes. ⁽²⁹⁾ Mutações na sinalização de TGF- β (ALK1, ENG, SMAD4), receptor de proteína G acoplada (GNAQ) e Ras (RASA1) também são relatadas. ⁽²⁷⁾

Além disso, há a associação da MAVc com algumas condições como a telangiectasia hemorrágica hereditária (THH), síndrome de Wyburn-Mason, doença de Osler-Weber-Rendu e síndrome de Sturge-Weber. ^(27, 30)

1.2.3 Epidemiologia

Seis estudos populacionais examinaram a incidência de 1,12-1,42 casos por 100.000 pessoas, sendo que 68% dos novos casos são identificados devido a primeira hemorragia. ^(31, 32) Um dado posterior divulgado na revista Nature Reviews afirma que as MAV's cerebrais são relativamente raras ocorrendo em aproximadamente 5 de 10.000 pessoas. ⁽³³⁾

No entanto, não há dados consistentes de prevalência devido a dificuldade para identificar os pacientes assintomáticos, que normalmente tem o diagnóstico incidental. Ainda não há estudos brasileiros que analisem com clareza a incidência e a prevalência das MAV's cerebrais. ^(34, 35, 36)

1.2.4 Apresentação Clínica

As características da MAVc podem ser consideravelmente distintas no que se refere à angioarquitetura, drenagem, tamanho e localização. A angioarquitetura pode caracterizar de forma compacta, difusa, ou em formato de cone quando localizada na superfície lateral e basal do cérebro. A drenagem venosa pode ser superficial ou profunda. O tamanho pode ser variável e a localização supra ou infratentorial. ⁽³²⁾

Podemos dividir as MAVc através de sua forma de apresentação, rotas e não rotas. A MAVc é uma doença relativamente incomum, contudo, uma importante causa de acidente vascular cerebral (AVC) em adultos jovens. As síndromes clínicas das MAVc rotas, após ruptura geralmente correspondem à localização anatômica da malformação. ^(32,21)

As MAVc não rotas podem ser divididas em **sintomáticas**, isto é, se expressam por sintomas neurológicos, como perda de força motora, crise convulsiva e cefaleia ou **assintomáticas**, nas quais o diagnóstico é incidental. ⁽³²⁾ Alguns autores levam a hipótese de que normalmente não há tecido funcionante próximo a MAVc, devido às anastomoses de baixo fluxo que podem consequentemente gerar o efeito roubo de fluxo. Outros sugerem, também, efeito de massa dependendo do tamanho e angioarquitetura da MAVc. Contudo, ainda não há evidência suficiente para ambas as hipóteses. ^(37, 38, 39)

1.2.5 História Natural, Prognóstico e Tratamento

A história natural da doença é um fator de importante abordagem, pois, o risco de hemorragia aumenta a cada ano. Os estudos clínicos geralmente consideram apenas déficits neurológicos focais, que podem ou não estar relacionados à hemorragia. ^(48, 49) Na maioria dos casos, os déficits neurocognitivos nesses pacientes não são avaliados em estudos clínicos, nem na prática clínica da maioria dos centros de neurocirurgia vascular. ^(44, 46)

O risco de sangramento para MAVc é de aproximadamente 3% para MAVc não rota; para as MAVc rotas esse risco aumenta para 4.5% e o risco de morbidade 2 a 3%, o equivalente a 20 e 30% por década. Dos sobreviventes 25% não

apresentam déficit neurológico ou motor, 30% exibem déficit leve a moderado, 45% déficit severo. Após 3 meses, 20% dos sobreviventes morrem. ^(22, 40)

O mesmo estudo associa fatores clínicos e anatômicos como fatores desencadeadores da ruptura. Sendo os fatores: drenagem venosa profunda exclusiva, nidus em localização profunda, aneurismas associados, idade avançada no diagnóstico, sexo feminino e o tamanho maior que 3 cm. ^(22, 41)

As modalidades de tratamento são definidas a partir da análise do caso, com o apoio de algumas classificações e escalas.

O tratamento pode ser conservador, radiocirúrgico, por embolização endovascular, microcirúrgico ou tratamento multimodal, envolvendo mais de uma modalidade terapêutica. ^(41, 43)

Algumas escalas foram desenvolvidas para prever o desfecho do tratamento, entre as principais, podemos citar a *Virginia Radiosurgery AVM Scale* (VRAS) para o tratamento radiocirúrgico e a Escala de Spetzler e Martin (SM) utilizada para tratamento microcirúrgico e radiocirúrgico. ^(41, 44) Após criação da escala de SM foi criada a escala *Supplementary*, que adiciona 3 novos preditores: i) faixa etária estratificada (em menores de 20 anos, adultos jovens de 20 e 40 anos e maiores que 40 anos), atribuindo assim, 1 ponto para primeira faixa etária e somando 1 ponto adicional para as demais; ii) presença de sangramento da MAVc somando 1 ponto; e iii) característica do nidus (compacto ou difuso) 1 ponto. ⁽⁴²⁾

A soma da classificação de SM é gerada a partir do tamanho, drenagem venosa e área eloquente:

Figura 4. Quadro 1. Sistema de Classificação da Escala de Spetzler-Martin ⁽⁴¹⁾

Tamanho	Localização Eloquente	Drenagem Venosa
<3 cm = 1 ponto >3 e <6 cm = 2 pontos >6 cm = 3 pontos	Área eloquente = 1 ponto Área não-eloquente = 0 ponto	Superficial = 0 ponto Profundo = 1 ponto

De acordo a escala de SM, são consideradas eloquentes as áreas do hipotálamo, tálamo, tronco encefálico, pedúnculos, córtex sensitivo motor, córtex visual primário e área da fala ⁽⁴¹⁾, possivelmente referindo-se ao giro frontal inferior.

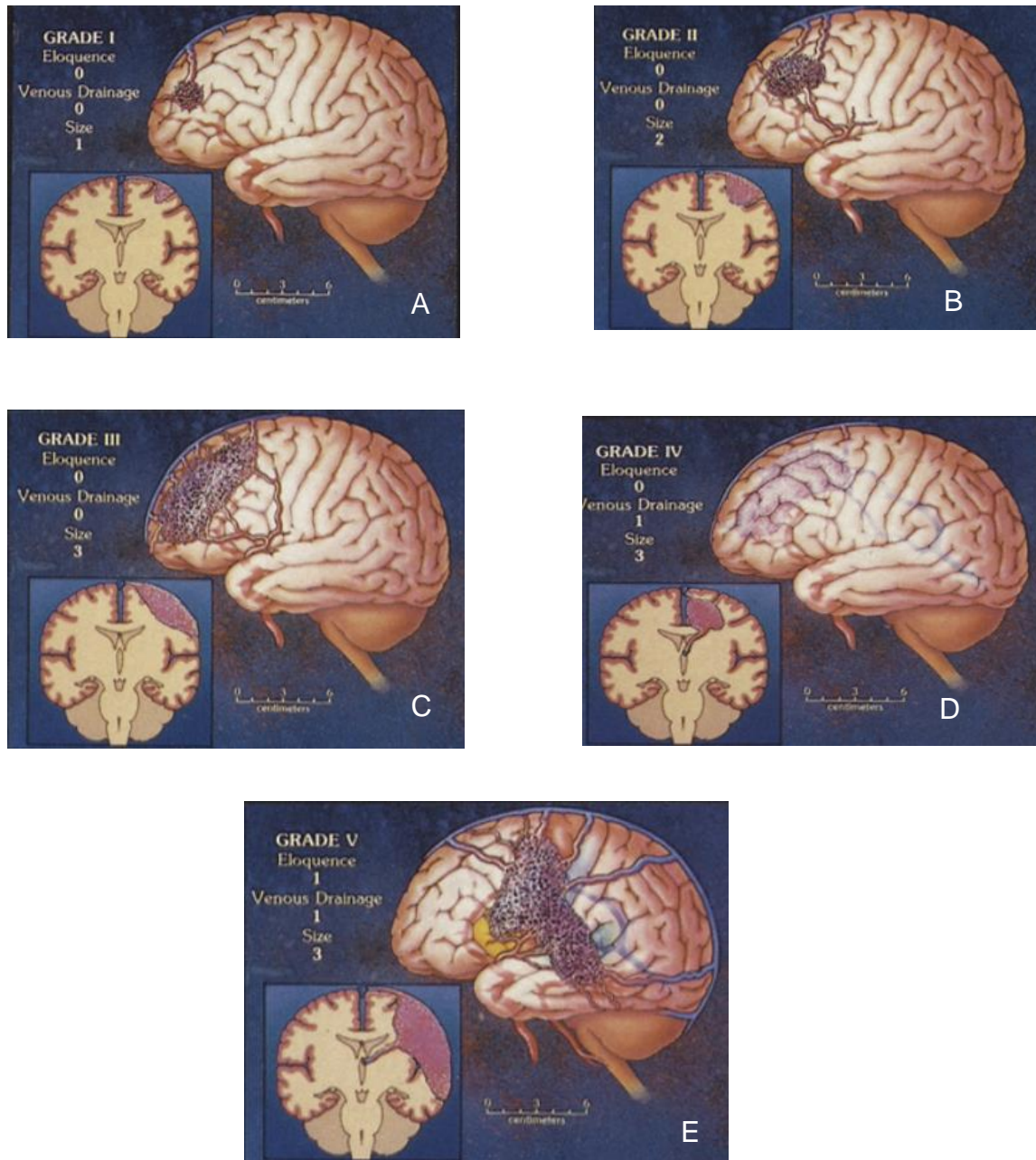


Figura 5. Imagens referentes à escala de SM. **A.** correspondendo a uma MAVc grau I devido ao tamanho; **B.** grau II com 2 pontos por tamanho; **C.** grau III com 3 pontos por tamanho, **D.** grau IV com 3 pontos por tamanho e 1 veia de drenagem e; **E. grau V** com um ponto por eloquência, 1 por veia de drenagem e 3 por tamanho. ⁽⁴¹⁾ Reprodução autorizada pela American Association of Neurological Surgeons e Journal of Neurosurgery (Anexo E).

A escala original de SM foi aprimorada em 2011 por Spetzler e Ponce, e separada em 3 grupos. Grupo A (grau I e II de SM) com a sugestão para tratamento cirúrgico, Grupo B (grau III de SM) tratamento multimodal e o Grupo C (grau IV e V) que deveriam ser tratados de maneira conservadora. ^(41, 42 45)

Após as publicações das escalas citadas em 2014, foi publicado o maior estudo clínico prospectivo com pacientes com MAVc não rota. Conforme o ARUBA “*A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations*”, pacientes assintomáticos correm maior risco de morbidade e mortalidade, requerendo o tratamento conservador das MAVc não rotas. Neste estudo foram analisados os tratamentos por radiocirurgia, microcirurgia, endovascular e tratamento clínico conservador de 226 pacientes. O estudo foi suspenso pela superioridade do tratamento clínico conservador à intervenção. ^(40, 45) Todavia, algumas críticas pertinentes foram apontadas como o desenho do estudo, no qual apenas 5 pacientes foram tratados com procedimentos neurocirúrgicos, 30 com embolização, 31 com radioterapia e 28 com terapia multimodal. ⁽⁴⁷⁾

Além disso, é necessário parcimônia. É preciso analisar cada caso individualmente, considerando escalas, risco da história natural e principalmente o *modus operandi* do paciente. Faz-se primordial salientar também que estes casos devem ser analisados por uma equipe multiprofissional.

1.2.6 Malformação Arteriovenosa Cerebral e Neurocognição

Alguns estudos de caso e até mesmo algumas séries de casos relacionando MAVc e neurocognição são relatados na literatura científica. ^(54,55)

Um dos primeiros estudos, com uma amostra maior, que analisou aspectos neuropsicológicos foi publicado em 1999, e incluiu MAVc rotas e não rotas. Este estudo foi elaborado a partir do banco de dados do centro médico da Universidade de Columbia, em que foram contatados 44 pacientes através de ligação telefônica, para responder perguntas de um questionário elaborado pelo National Center for Health Statistics. Os resultados desse estudo apontaram que 33 (75%) dos pacientes entrevistados apresentavam dificuldade neurocognitiva em alguma das

seguintes áreas: leitura, escrita, escuta, fala, atenção, impulsividade, organização, matemática ou desenho. ⁽³⁹⁾

Em 2017 outro importante estudo sobre a performance neuropsicológica de pacientes com MAVc foi publicado; tendo sido realizado no período de 2001 a 2009 no hospital militar de Praga em conjunto a universidade Charles, contou com 66 pacientes que passaram por tratamentos através de microneurocirurgia e embolização. Os resultados do mesmo indicaram que, MAVc com grau IV e V na classificação de Spetzler-Martin, apresentaram pior desempenho neurocognitivo. Este estudo citado demonstra a importância de se considerar os aspectos neurocognitivos, contudo, conta com a análise após o tratamento microcirúrgico e por embolização. ^(41,69)

A hipótese do presente estudo, é de que pacientes com MAVc apresentem alterações neurocognitivas não relacionadas aos tratamentos, fator de extrema relevância e incipiente na literatura.

2.1 Objetivo Geral

Descrever as funções neurocognitivas de adultos com MAVc rotas e não rotas.

2.2 Objetivos Específicos

Analisar as funções neurocognitivas de adultos com MAVc rotas e não rotas de acordo com:

- Topografia anatômica
- Grau na escala de Spetzler e Martin ⁽⁴¹⁾
- Estado de fluxo sanguíneo

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo transversal parcialmente encoberto, com uma amostra por conveniência. Foram avaliados os pacientes acompanhados pela equipe de Neurocirurgia Vascular da Disciplina de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O neuropsicólogo responsável pela avaliação não teve contato antes do término da avaliação à topografia, grau e fluxo das MAVc; os neurocirurgiões que avaliaram a ressonância magnética (RM) e a angiografia não foram informados quanto aos resultados da avaliação neuropsicológica dos pacientes no período de avaliações pré-cirúrgicas.

3.2 Aspectos Éticos

O estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP. (Parecer de número: 691.452 e CAAE 31919114.3.0000.5505, 28 de maio de 2014 e emenda para pacientes com malformações arteriovenosas em 31 de janeiro de 2018). (Anexo A e B).

3.3 Delineamento da Amostra

A amostra inicial consistiu de 91 participantes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos e que foram atendidos na Universidade Federal de São Paulo de janeiro de 2018 a janeiro de 2019.

3.3.1 Critérios de Inclusão

1. Escores < 2 na Escala Rankin modificada; ⁽⁴⁹⁾
2. MAVc não rota ou com pelo menos mês após a ruptura;
3. No mínimo quatro anos de escolaridade;
4. Apresentar níveis intelectuais: I Inteligência Superior, II+ Inteligência definidamente superior à média, II Inteligência Superior à média, III+

Inteligência Mediana, IV Inteligência inferior à média, IV- Inteligência definidamente inferior à média Teste de Matrizes Progressivas de Raven; ⁽⁵⁰⁾

5. Consentir formalmente na pesquisa por meio do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de Exclusão

1. Escores ≥ 2 na Escala Rankin modificada; ⁽⁴⁹⁾
2. Menos de 1 mês de ruptura da MAVc;
3. Menos de 4 anos de escolaridade;
4. Nível intelectual V Índícios de deficiência mental no Teste de Matrizes Progressivas de Raven; ⁽⁵⁰⁾
5. Distúrbios sensoriais;
6. Distúrbio psiquiátrico diagnosticado
7. História prévia de intervenções neurocirúrgicas;
8. Dor descontrolada;
9. Epilepsia
10. Ausência de concordância formal na pesquisa através do TCLE.

3.3.3 Procedimentos e Instrumentos

Todas as avaliações neuropsicológicas foram realizadas por uma neuropsicóloga imediatamente antes da discussão de conduta neurocirúrgica dos casos e exames de neuroimagem. Dois instrumentos foram utilizados: anamnese e uma série de testes neurocognitivos, padronizados e validados para a população brasileira, para evitar viés cultural e necessidade de um grupo controle.

A avaliação foi dividida em duas sessões de aproximadamente 45 minutos. As sessões foram realizadas em ambiente apropriado, com luz adequada e controle de ruídos. Contudo, os dias e horários foram variados, de acordo com a demanda da rotina de internação hospitalar. Alguns casos foram avaliados no período noturno devido à falta de sala. Pela raridade da doença não houve sistematização do número de casos semanais. A primeira sessão incluiu o preenchimento de uma anamnese neuropsicológica e aplicação do teste de inteligência neuropsicológica para definição dos critérios de elegibilidade, seguida de um período de descanso.

A segunda sessão envolveu a aplicação da Bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve.

A Bateria de Avaliação Neuropsicológica Breve NEUPSILIN ⁽⁵¹⁾ é composta por 32 subtestes, que avaliam oito domínios neurocognitivos e devem ser aplicados na seguinte ordem: orientação tempo-espço; atenção concentrada (contagem invertida e repetição de dígitos); percepção visual (percepção de tamanho, heminegligência visual, percepção e reconhecimento de faces); sistemas de memória (memória operacional) e memória verbal episódico-semântica, incluindo recordação imediata e tardia e reconhecimento de lista de palavras; memória semântica de longo prazo, memória visual de curto prazo e memória prospectiva); habilidades aritméticas; linguagem oral (nomeação de objetos e figuras, repetição de palavras e não-palavras, linguagem automática, compreensão de inferência e processamento); linguagem escrita (leitura em voz alta de palavras e pseudopalavras, compreensão escrita, escrita espontânea, cópia, ditado de palavra e não-palavra); apraxia (ideomotora, construtiva e reflexiva); e funções executivas (resolução simples de problemas e fluência verbal ortográfica). Os resultados foram apresentados por meio do escore Z, a partir dos critérios de correção e dados normativos do instrumento, considerando a idade e o nível de escolaridade dos participantes. Os déficits foram considerados presentes em pacientes com escores de pelo menos um desvio padrão (DP) menor que a média da população não clínica.

3.4 Análise Radiológica

O grau MAVc foi baseado na classificação de Spetzler e Martin. ⁽⁴¹⁾ A classificação foi realizada por dois neurocirurgiões vasculares treinados, que analisaram os resultados da ressonância magnética craniana e angiografia cerebral para determinar o grau e fluxo da MAVc, uma análise de concordância entre os avaliadores foi conduzida por um neurocirurgião sênior (FC).

As imagens de ressonância magnética do crânio foram adquiridas em uma máquina MAGNETOM SonTranslation Services de 1,5 T (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha), dotada de uma bobina de oito canais com as seguintes

especificações técnicas: gradiente de 40 mT / m, matriz de 256 × 256 pixels, campo de visão (FOV) de 256 × 256 mm e espessura de corte de 1 mm. Todas as imagens foram arquivadas no Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens da Fujifilm (PACS), do qual foram recuperadas para análise posterior. A angiografia cerebral dos quatro vasos cerebrais foi realizada com aparelho Philips Allura Xper FD20 por punção da artéria femoral direita (técnica de Seldinger) e cateterização seletiva dos quatro vasos cerebrais. Foram consideradas MAVc de alto fluxo aquelas possíveis de caracterização do nódus imediato primeira injeção angiográfica.

3.5 Estatística

As variáveis nominais foram descritas com os números de casos e porcentagens. Variáveis contínuas foram caracterizadas como médias \pm DP. Um teste t esquerdo, unicaudal e de uma amostra foi usado para determinar se a média do escore Z de um determinado subgrupo era menor que a da população geral (escore Z = 0). As médias dos subgrupos foram comparadas usando o teste t para amostras independentes, o teste de Mann-Whitney e a análise de variância unidirecional, conforme apropriado. As porcentagens foram comparadas usando o teste da proporção Z. A significância estatística foi avaliada após correção de Bonferroni de $\alpha = 0,001$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (IBM SPSS Statistics, versão 21, IBM, Armonk, NY, EUA).

4.1 Dados da Anamnese e Sociodemográficos

Inicialmente passaram pela primeira fase da avaliação 91 pacientes. Destes, nenhum apresentou deficiência mental ⁽⁵⁰⁾ e 70 atenderam os critérios de inclusão e foram para avaliação neuropsicológica com o instrumento Neupsilin. ⁽⁵¹⁾

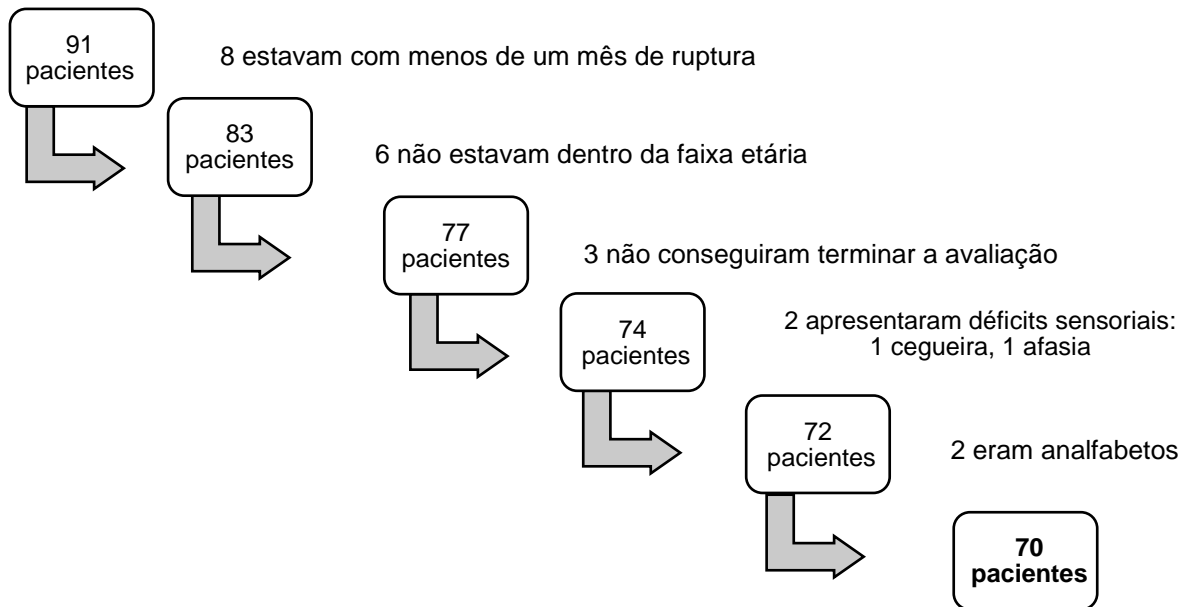


Figura 6. Fluxograma. descrevendo os pacientes que não atenderam o critério de inclusão no estudo.

Com relação à apresentação das 70 MAVc analisadas, 35 (50%) eram rotas e as outras 35 (50%) não rotas. Os pacientes tinham idade entre 18 e 55 anos e a média de idade foi de $31,40 \pm 10,36$ anos. Quarenta e sete da nossa amostra eram mulheres (67,14%). Trinta desses 70 pacientes completaram o ensino médio, correspondendo a 42,86% da amostra. O tempo médio de avaliação pós-ruptura do grupo de pacientes com MAVc rotas foi de dois meses e sete dias; apenas dois casos foram avaliados mais de seis meses após a ruptura, e um caso foi avaliado doze meses após a ruptura. (Tabela 1)

Tabela 1. Dados Sociodemográficos da amostra estudada (N = 70).

	Amostra total	MAVc Rota	MAVc não Rota
	(N = 70)	(N = 35)	(N = 35)
Média de idade (anos)	31,40 ± 10,36	33,00 ± 9,61	29,20 ± 10,75
Sexo			
Feminino	47 (67,14%)	25 (71,43%)	23 (65,71%)
Masculino	23 (32,86%)	10 (28,57%)	12 (34,29%)
Nível de escolaridade			
Média de Escolaridade	12 (17,14)	3 (8,57%)	9 (25,71%)
Ensino Médio	30 (42,86)	16 (45,71%)	14 (40,00%)
Graduação	20 (28,57)	12 (34,29%)	8 (22,86%)
Pós-Graduação	8 (11,43)	4 (11,43%)	4 (11,43%)

No que se refere à topografia anatômica, pouco mais da metade 37 (52,86%) correspondia ao hemisfério esquerdo. Com relação ao predomínio, 19 (27,14%) das MAVc encontravam-se no lobo temporal, sendo esta, a localização mais comum. A preponderância da escala de SM foi o grau III, correspondendo a 36 (51,43%) destes pacientes. (Tabela 2).

Tabela 2. Dados Clínicos neuropsicológicos da amostra estudada (N = 70).

	Amostra Total (N = 70)	MAVc Rota (N = 35)	MAVc não Rota (N = 35)
Hemisfério cerebral			
Esquerdo	37 (52,86%)	14 (40,00%)	16 (45,71%)
Direito	32 (45,71%)	20 (57,14%)	19 (54,29%)
Bilateral	1 (1,43%)	1 (2,86%)	0
Topografia por lobo cerebral			
Temporal	19 (27,14%)	9 (25,71%)	10 (28,57%)
Frontal	15 (21,43%)	7 (20,00%)	8 (22,86%)
Parietal	12 (17,14%)	5 (14,29%)	7 (20,00%)
Occipital	10 (14,29%)	5 (14,29%)	5 (14,29%)
Temporoparietal	5 (7,14%)	4 (11,43%)	1 (2,86%)
Occipital parietal	4 (5,71%)	3 (8,57%)	1 (2,86%)
Frontoparietal	3 (4,29%)	1 (2,86%)	2 (5,71%)
Frontotemporal	1 (1,43%)	1 (2,86%)	0
Frontotemporoparietal	1 (1,43%)	0	1 (2,86%)
Escala de Spetzler-Martin			
Grau I	8 (11,43)	6 (17,14%)	2 (5,71%)
Grau II	20 (28,57)	9 (25,71%)	11 (31,43%)
Grau III	36 (51,43)	18 (51,43%)	18 (51,43%)
Grau IV	6 (8,57)	2 (5,71%)	4 (11,43%)
Desempenho neuropsicológico			
Presença de déficits	50 (71,43%)	26 (74,29%)	24 (68,57%)
Ausência de déficits	20 (28,57%)	9 (25,71%)	11 (31,43%)

4.2.1 Dados da Avaliação Neuropsicológica

Cinquenta dos 70 (71,43%) pacientes, apresentaram déficits em pelo menos um dos oito domínios neurocognitivos (Tabela 2) em comparação com a população geral da mesma faixa etária e nível de escolaridade, independentemente da apresentação da MAVc rotas não rotas (Figura 7. Gráfico 1).

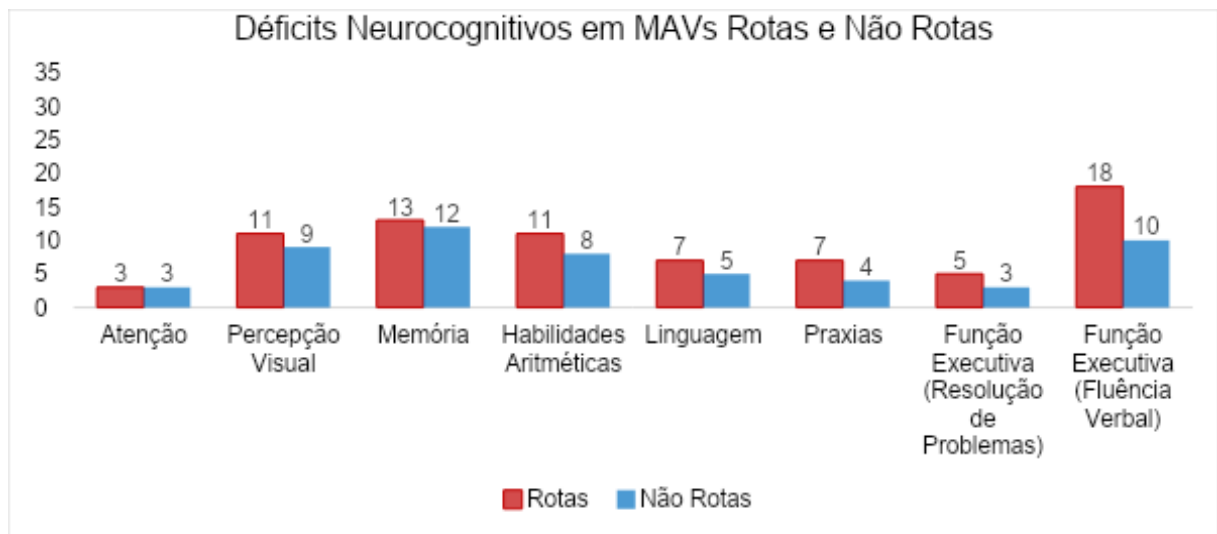


Figura 7. Gráfico 1. Referente à análise descritiva dos déficits neurocognitivos em pacientes com malformação arteriovenosa cerebral (MAVc). Com base no escore Z do instrumento Neupsilin⁽⁵¹⁾ considerou-se déficit um desvio padrão (DP) menor que a média da população normal. Eixo X número de pacientes e eixo Y funções neurocognitivas.

4.2.2 Dados por Apresentação Rota e Não Rota

No teste de hipóteses, os pacientes com MAVc rotas e não rotas apresentaram déficits de memória (Tabela 3). Nas MAVc rotas, foram encontrados déficits na função executiva (fluência verbal) em comparação com a população geral ($p < 0,001$).

Tabela 3. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com as funções e os domínios neurocognitivos de ambos os grupos de MAVc, rotas e não rotas.

Bateria Completa	MAVc não Rota (N = 35)	MAVc Rota (N = 35)
Orientação Têmporo-espacial	0,225 ± 0,70	-0,857 ± 1,06
Orientação Temporal	0,177 ± 0,75	-0,117 ± 1,08
Orientação Espacial	0,054 ± 0,10	-0,165 ± 1,03
Atenção Total	0,200 ± 1,36	-0,205 ± 0,66
Contagem Inversa	-0,160 ± 1,23	-0,094 ± 0,64
Repetição de Dígitos	-0,037 ± 0,10	-0,305 ± 0,95
Percepção Visual Total	-0,260 ± 1,18	-0,614 ± 1,78
Verificação e Diferença entre linhas	-0,262 ± 1,02	-0,471 ± 1,41
Heminegligência	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000
Percepção de Faces	0,100 ± 1,03	-0,237 ± 1,05
Reconhecimento de Faces	0,020 ± 0,55	-0,271 ± 1,20
Memória Total	-0,580 ± 0,98*	-0,742 ± 0,71*
Memória de Operacional	-0,314 ± 1,08	-0,611 ± 0,80*
Ordenamento Ascendente de Dígitos	-0,428 ± 1,00	-0,642 ± 0,97*
Span Auditivo de palavras e sentenças	0,288 ± 1,00	-0,405 ± 0,76
Memória Verbal Episódica Semântica	-0,351 ± 0,94	-0,357 ± 0,70
Memória Verbal Episódica Semântica – Imediata	-0,194 ± 0,99	-0,188 ± 0,72
Memória Verbal Episódica Semântica – Tardia	-0,411 ± 0,78	-0,285 ± 0,69
Memória Verbal Episódica Semântica – Reconhecimento	-0,354 ± 0,91	-0,354 ± 0,83
Memória Semântica de Longo Prazo	0,154 ± 0,73	-0,145 ± 1,14
Memória Visual de Curto Prazo	0,022 ± 0,86	-0,228 ± 1,13
Memória Prospectiva	-0,468 ± 1,03	-0,791 ± 1,29*
Habilidades Aritméticas Total	-0,342 ± 1,182	0,702 ± 1,31
Linguagem Total	0,485 ± 0,57	-0,011 ± 1,36

Linguagem Oral	-0,142 ± 1,05	0,002 ± 0,84
Linguagem Oral – Nomeação	0,200 ± 0,86	0,286 ± 0,95
Linguagem Oral – Repetição	0,265 ± 0,12	0,174 ± 0,66
Linguagem Oral – Compreensão	-0,114 ± 1,05	0,048 ± 0,92
Linguagem Automática	0,094 ± 0,42	0,128 ± 1,08
Processamento de Inferências	-0,108 ± 1,16	-0,094 ± 0,95
Linguagem Escrita	0,545 ± 0,49	0,154 ± 1,34
Leitura em Voz Alta	0,211 ± 0,61	-0,151 ± 1,50
Linguagem Escrita – Compreensão	0,188 ± 0,34	-0,157 ± 1,20
Escrita Espontânea	0,145 ± 0,45	0,022 ± 0,73
Escrita Copiada	0,008 ± 0,75	-0,131 ± 0,91
Escrita Ditada	0,574 ± 0,34	0,365 ± 0,64
Praxia Total	0,000 ± 1,09	-0,200 ± 1,38
Praxia – Ideomotora	0,800 ± 0,19	-0,100 ± 1,11
Praxia - Constructiva	-0,105 ± 1,12	-0,460 ± 1,45
Praxia – Reflexiva	0,434 ± 0, 24	0,454 ± 0,86
Função Executiva (Resolução de Problemas)	0,314 ± 0,68	-0,371 ± 0,90
Função Executiva (Fluência Verbal)	-0,480 ± 0,92	-0,877 ± 1,00*

*Significativamente diferente da população geral ($p < 0,001$)

4.2.3 Dados da Avaliação por Localização

No teste de hipóteses para topografia, as MAVc envolvendo mais de um lobo (por exemplo, temporoparietal, frontoparietal, frontotemporal, frontotemporoparietal) não foram analisadas, sendo um total de 15 casos. Os resultados do teste t, que foi utilizado para identificar subgrupos de pacientes com escore Z médio menor que o da população geral (Tabela 4), indicaram que pacientes com malformações arteriovenosas temporais apresentaram menor escore Z médio que a população geral em dois domínios: memória operacional e memória verbal episódica

semântica. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os escores Z médios nos demais lóbulos cerebrais.

Tabela 4. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos de ambos os grupos de MAVc e topografia anatômica.

Domínios Neurocognitivos	Frontal (N = 15)	Parietal (N = 12)	Temporal (N = 19)	Occipital (N = 10)
Atenção Total	-0,266 ± 0,60	-0,325 ± 1,60	-0,131 ± 1,33	-0,300 ± 0,86
Percepção Visual Total	- 0,200 ± 0,94	-0,458 ± 2,01	0,078 ± 0,72	-0,750 ± 1,64
Memória Total	-0,366 ± 0,54	-0,198 ± 0,47	-1,036 ± -0,95*	-0,700 ± 0,61
Habilidades Aritméticas	-0,867 ± 0,86	-0,202 ± 0,55	-0,821 ± -1,12	-0,710 ± 1,50
Linguagem Total	0,406 ± 0,87	-0,774 ± -0,16	0,215 ± 0,91	-0,100 ± 0,84
Praxia Total	0,480 ± 0,67	0,820 ± -0,08	0,414 ± 0,18	-0,650 ± 1,71
F.E. Resolução de Problemas	-0,093 ± 0,89	-0,652 ± -0,11	0,708 ± 0,70	0,388 ± 0,16
F.E. Fluência Verbal	-0,77 ± 0,84	-0,002 ± 0,89	0,715 ± -0,89	-0,94 ± 1,04

*Significativamente diferente da população geral ($p < 0,001$)

4.2.4 Dados por Grau na Escala de Spetzler-Martin

Quando os resultados foram analisados, não foram encontrados achados significativos para as 35 MAVc não rotas em relação ao grau SM (Tabela 5). Além disso, 13 das MAVc rotas foram de baixo grau (I e II) e foram associados a déficits significativos na função executiva (fluência verbal). Os outros 22 eram de alto grau e estavam associados a déficit de memória total.

Tabela 5. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos em ambos os grupos de MAVc e Grau de SM.

Domínios Neurocognitivos	MAVc não Rota (N = 35)		MAVc Rota (N = 35)	
	Baixo grau I II (N = 15)	Alto grau III IV (N = 20)	Baixo grau I II (N = 13)	Alto grau III IV (N = 22)
Atenção Total	0,173 ± 0,66	-0,205 ± 1,37	0,173 ± 0,66	-0,268 ± 0,63
Percepção Visual Total	-0,733 ± 1,14	-0,147 ± 1,05	-0,733 ± 1,14	-0,700 ± 1,72
Memória Total	-0,773 ± 1,13	-0,411 ± 1,11	-0,773 ± 1,13	-0,800 ± 0,79*
Habilidades Aritméticas	-0,433 ± 1,10	-0,670 ± 1,32	-0,433 ± 1,10	-0,863 ± 1,38
Linguagem Total	0,406 ± 0,64	0,411 ± 0,64	0,406 ± 0,64	-0,186 ± 1,40
Praxia Total	0,100 ± 1,05	0,247 ± 0,95	0,100 ± 1,05	-0,486 ± 1,56
F.E. Resolução de Problemas	-0,066 ± 0,79	- 0,200 ± 0,87	-0,667 ± 0,79	0,364 ± 0,80
F.E. Fluência Verbal	-0,446 ± 0,96	-0,364 ± 0,91	-0,446 ± 0,96*	-0,877 ± 1,17

*Significativamente diferente da população geral (p < 0,001)

4.2.5 Dados por Fluxo

O alto fluxo foi mais prevalente, correspondendo a 40 pacientes. Neste estudo, o fluxo do MAVc foi analisado e não interferiu com os resultados das MAVc não rotos. Nos pacientes com MAVc rotas (N = 22) com alto fluxo foi encontrado déficit de memória operacional. Nos pacientes com MAVc (N = 13) com baixo fluxo foi encontrado déficit na função executiva (fluência verbal) (Tabela 5).

Tabela 6. Média do escore Z da avaliação neuropsicológica de acordo com os domínios neurocognitivos em ambos os grupos de MAVc e fluxo.

	MAVc Não Rota (N = 35)		MAVc Rota (N = 35)	
	Baixo e Médio (N = 18)	Alto (N = 17)	Baixo e Médio (N = 13)	Alto (N = 22)
Atenção Total	-0,194 ± 1,39	-0,205 ± 1,37	-0,268 ± 0,63	-0,147 ± 0,56
Percepção Visual Total	-0,366 ± 1,13	-0,147 ± 1,05	-0,700 ± 1,72	-0,270 ± 0,88
Memória Total	-0,738 ± 0,86	-0,411 ± 1,11	-0,800 ± 0,79*	-0,682 ± 0,65*
Habilidades Aritméticas	-0,333 ± 0,96	-0,670 ± 1,32	-0,863 ± 1,38	-0,141 ± 0,75
Linguagem Total	0,555 ± 0,52	0,411 ± 0,64	-0,186 ± 1,40	0,294 ± 0,85
Praxia Total	-0,233 ± 1,19	0,247 ± 0,95	-0,486 ± 1,56	0,152 ± 1,05
F.E. Resolução de Problemas	0,250 ± 0,34	-0,200 ± 0,88	0,364 ± 0,80	0,147 ± 0,71
F.E. Fluência Verbal	-0,588 ± 0,94	-0,364 ± 0,91	-0,877 ± 1,17*	-0,800 ± 1,16

*Significativamente diferente da população geral ($p < 0,001$)

Neste estudo, foram pesquisadas as funções neurocognitivas de pacientes com MAVc rotas e não rotas de acordo com a escala de Spetzler-Martin ⁽⁴¹⁾, o estado de fluxo e a topografia anatômica.

A descoberta mais importante foi que 50 dos 70 (71,43%) pacientes apresentavam déficits em pelo menos um dos oito domínios neurocognitivos (Tabela 2) em comparação com a amostra normativa. Esse resultado reforça nossa hipótese de que pacientes com MAVc não tratadas, tanto rotas quanto não rotas, apresentariam disfunções neurocognitivas, o que é um assunto pouco abordado na literatura e prática clínica atual.

Foram comparados os grupos de MAVc rotas e não rotas; contudo, não foram encontradas diferenças significativas nos resultados neuropsicológicos. Desta forma, foi prudente interpretar este achado como um possível erro do tipo II, dada a pequena amostra. Por conseguinte os grupos foram analisados separadamente.

Os pacientes com MAVc rotas apresentaram déficits em mais de um domínio neurocognitivo, incluindo memória e fluência verbal, em comparação com a população da mesma amostra normativa ($p < 0,001$), enquanto os pacientes MAVc não rotas apresentaram apenas déficits de memória ($p < 0,001$). Dezoito dos 35 pacientes com MAVc rota e 10 dos 35 pacientes com MAVc não rotas apresentaram déficit da função executiva de fluência verbal (Figura 7. Gráfico 1).

Estudos anteriores correlacionando MAVc e função executiva incluíram séries de casos envolvendo crianças e adolescentes, concluíram que a função executiva foi afetada independentemente da localização do MAVc, apoiando as evidências existentes sobre a conexão das regiões cerebrais e subcorticais do cérebro com os lobos frontais. ^(54,55) A maioria dos estudos encontrados, mesmo que série de casos analisa os aspectos neurocognitivos após embolização, radiocirurgia, microneurocirurgia ou tratamento combinado. ⁽⁵⁵⁾ Portanto, este estudo é o primeiro a fornecer evidências de prejuízos na função executiva em pacientes adultos com MAVc não tratadas.

A idade média do diagnóstico ($31,40 \pm 10,36$ anos) da amostra avaliada foi semelhante à relatada por outros estudos. ^(32, 56, 57) Um estudo prospectivo multicêntrico envolvendo 1.289 pacientes na Europa, nos Estados Unidos, na Ásia e no Canadá relatou que a média de idade ao diagnóstico foi de 31,2 anos. O mesmo

estudo relatou que 51% dos casos de MAVcs ocorreram em mulheres. No presente estudo, a maioria (67,14%) dos pacientes acometidos era do sexo feminino, corroborando a maior incidência em mulheres. ^(32, 59)

Trinta e sete pacientes (52,86%) apresentaram MAVcs no hemisfério esquerdo. Não houve alterações específicas de linguagem significativas em pacientes com MAVcs no hemisfério esquerdo. Um estudo anterior de 48 pacientes, incluindo 24 com MAVcs e 24 controles, indicou que um MAVc em um hemisfério pode comprometer a função de ambos os hemisférios e, em menor grau, o lado contralateral à lesão, apoiando a hipótese de fluxo sanguíneo limitado em tecidos próximos e distantes da MAVc. ⁽⁵⁷⁾ Outra série de casos envolvendo sete pacientes com MAVc na junção temporoparietal do hemisfério esquerdo, utilizou o teste de Wada para avaliar déficits de linguagem. O teste foi realizado por injeção de anestesia durante a angiografia em artéria cerebral média, e os achados indicaram que seis dos sete pacientes não apresentaram afasia significativa. ^(60, 61) Portanto, em pacientes com MAVc, a caracterização do hemisfério cerebral leva a resultados imprevisíveis relacionados a mais do que apenas os déficits esperados no hemisfério dominante.

Um estudo neurocirúrgico recente sobre funções da linguagem enfatizou a importância de considerar as limitações do modelo localizacionista, especialmente em casos de doenças cerebrovasculares em que a distribuição da lesão não é totalmente homogênea. Essas descobertas anteriores e as do presente estudo indicam a importância do uso do modelo dinâmico, que considera a interação de sub-redes neurais e ligadas ao lobo pré-frontal associadas às funções executivas de memória operacional. ⁽⁶²⁾

Pacientes com MAVcs no lobo temporal mostraram um número maior de domínios prejudicados no teste neuropsicológico em comparação aos pacientes com MAVcs em outras regiões do cérebro, incluindo memória operacional e déficits de memória verbal episódico-semântica. Um estudo com 79 adultos com MAVcs tratadas mostrou que o desempenho do paciente foi menor que o esperado nas funções de memória e atenção em 48% e 34% dos casos, respectivamente; ⁽⁶⁶⁾ este estudo não comparou MAVcs rotas e não rotas, a área cerebral afetada e o grau MAVc, mas encontrou alterações significativas nos domínios da memória. Da

mesma forma, o Instituto de Pesquisa de Neurocirurgia e a Academia Russa de Ciências Médicas de Moscou relataram que a maioria dos pacientes avaliados em seu estudo apresentava déficits, particularmente, de memória. ⁽⁶⁷⁾

É notável que as MAVc temporais estejam mais fortemente associadas à convulsões, representando 46% do total de casos comparados com 24% dos casos de MAVc em outras regiões cerebrais. ^(63, 64, 65) Uma característica relevante dessa amostra foi a admissão de pacientes com episódio de convulsão única e exclusão de pacientes com condições neurológicas, como epilepsia de difícil controle, que poderiam afetar o desempenho nos testes neuropsicológicos. Deste modo, esse potencial viés foi controlado em nosso estudo.

De acordo com a classificação SM de risco cirúrgico, as funções neurológicas dos lobos temporal e frontal de nossos pacientes são sutis e não apresentam risco neurológico incapacitante.⁽⁵²⁾ Entretanto, é necessário considerar déficits neurocognitivos, como os da memória e das funções executivas, que afetam severamente a funcionalidade e a qualidade de vida, conforme relatado em estudos envolvendo outros grupos de pacientes adultos com doenças cerebrovasculares. Uma revisão com 71 estudos de pacientes com aneurisma intracraniano roto evidenciando comprometimento neurocognitivo indicou que, mesmo relatando uma boa recuperação, os pacientes continuaram apresentando déficits neurocognitivos de funções executivas muitos anos após a ruptura, comprometendo sua qualidade de vida e sua capacidade de retornar ao trabalho. ⁽⁶⁸⁾ Esses achados foram relacionados a uma doença cerebrovascular distinta, mas, reforçam a ocorrência de déficits de função executiva, incluindo memória operacional em pacientes com doença cerebrovascular, semelhante aos nossos resultados em adultos com MAVcs rotos.

O Estudo Supplementary ⁽⁴²⁾ considerou que a classificação SM ⁽⁴¹⁾ pode ser subjetiva. Além disso, essa classificação pode ser imprecisa com base na pontuação de eloquência. Outro estudo relatou sua limitada eficácia em definir a eloquência e propôs o uso de outras técnicas para mapear as funções motoras e de linguagem para aumentar a confiabilidade na classificação. ⁽⁶⁹⁾ Esses dois estudos corroboram nossos achados e a avaliação neuropsicológica usada para estabelecer uma correlação entre estrutura cerebral e função neurocognitiva por meio de testes

psicométricos pode ser uma alternativa para avaliar melhor os efeitos das MAVcs nos pacientes acometidos.

No presente estudo, os pacientes foram divididos em subgrupos alto (III, IV) e baixo (I, II) grau. Não houve diferença estatisticamente significativa dos achados neurocognitivos nas MAVcs não rotas. No entanto, treze das 35 rotas (50%) das MAVcs eram de baixo grau (I e II) e estavam associados a déficits significativos na função executiva de fluência verbal e os outros vinte e dois eram de alto grau, associados a déficits de memória (Tabela 5). Um estudo, que analisou o perfil neuropsicológico de pacientes com MAVcs rotas e não rotas tratados, concluiu que quanto maior o grau MAVc, pior o desempenho neurocognitivo. ⁽⁶⁹⁾ Em nossa amostra, com a análise estatística comparando MAVcs rotas e não rotas, não encontramos o mesmo resultado. Isso pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes incluídos em cada subgrupo, o que é uma limitação do estudo.

No presente estudo, os níveis de fluxo das MAVcs não interferiram diretamente nos desfechos neurocognitivos dos pacientes com MAVcs não rotas. Os pacientes com MAVc rota com alto fluxo (N = 22) apresentaram déficit de memória (memória operacional), enquanto aqueles com MAVc de baixo fluxo (N = 13) apresentaram déficit de memória e função executiva (fluência verbal) (Tabela 6). Embora exista uma hipótese de associação entre os aspectos neurocognitivos e o tipo de fluxo de MAVcs, aparentemente ele não foi testado em outros estudos clínicos. Nesse sentido, esse foi outro achado importante do nosso estudo. No entanto, subgrupos maiores e avaliações pós-operatórias são necessários para identificar se o restabelecimento do fluxo pós-operatório pode melhorar esses déficits.

Esse estudo analisou o perfil neuropsicológico dessa população e constatou que pacientes com MAVc não tratadas, sem sintomas neurológicos, apresentavam sintomas neurocognitivos que não se correlacionavam com a escala SM. ⁽⁴¹⁾ Nossos achados suportam a hipótese de que mudanças nesses domínios podem ocorrer antes das intervenções cirúrgicas em vez de consequências destas intervenções.

Estudos clínicos, como ARUBA ⁽⁴⁵⁾, consideram as MAVcs assintomáticas; no entanto, essa visão implica em não reconhecer déficits neuropsicológicos. Neste estudo constatamos alterações neurocognitivas que podem causar implicações nas

atividades de vida diária dos pacientes e, conseqüentemente, em sua funcionalidade.

5.1. Limitações do Estudo

A análise estatística executada tem limitações devido à raridade de alguns subgrupos relacionados à escala grau SM ⁽⁴¹⁾ e à topografia. Como consequência, potenciais alterações neurocognitivas podem não ter sido identificadas nos testes de hipóteses, o que configura o risco para um erro do tipo beta. Foi realizada uma análise multifatorial para verificação da magnitude dos fatores que mais influenciaram os déficits; contudo, devido ao N não foi possível chegar a uma resposta substancial.

No que concerne ao estudo encoberto, mesmo orientados com relação à pesquisa, alguns poucos pacientes da amostra de MAVc rota relataram ter sofrido um acidente vascular cerebral. Todavia, a informação não foi computada no momento da anamnese, apenas após a avaliação no processo de verificação das imagens.

Os resultados indicaram que 71,43% dos pacientes com MAVcs rotas e não rotas apresentaram déficits neurocognitivos em um dos oito domínios avaliados.

A localização anatômica temporal esteve associada a déficits significativos quando de memória comparada às outras localizações cerebrais.

O grau na escala de Spetzler e Martin ⁽⁴¹⁾ influenciou apenas nos resultados das MAVcs rotas.

O estado de fluxo sanguíneo das MAVcs de baixo e médio grau relacionou-se a déficit da função executiva de fluência verbal, enquanto as MAVcs de alto grau a déficits de memória.

As escalas utilizadas nos principais estudos clínicos não avaliam o comprometimento neurocognitivo e, sendo assim, não abordam um aspecto importante dos déficits neurológicos. Portanto, a avaliação neuropsicológica se mostra importante para a rotina de cuidados padrão para os pacientes com MAVc rota e não rotas.

1. Adda, CC. Neuropsicologia no contexto hospitalar. In: Miotto EC, Lucia MCS, Scaff M. Neuropsicologia e as interfaces com as neurociências. São Paulo, Casa do Psicólogo. 2012. p. 173-175.
2. Mograbi DC, Mograbi, GJC, Landeira-Fernandez j. Aspectos históricos da neuropsicologia e o problema mente-cérebro. In: Fuentes, D. et al. Neuropsicologia: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 2014. 2. ed. p. 19-27.
3. Neves, AC. Humanização da medicina e seus mitos. São Paulo, Companhia Ilimitada. 2005.
4. Miotto EC. Neuropsicologia: conceitos fundamentais In: Neuropsicologia e as interfaces com a neurociência. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2012. 2ª ed. p.149-156.
5. Luria, AR. Fundamentos de Neuropsicologia. RJ, Livros Técnicos e Científicos. São Paulo: EDUSP. tradução de Ricardo Juarez Aranha.1981.
6. Glozman, J. A Prática Neuropsicológica Fundamentada em Luria e Vygotsky São Paulo: Memmon. tradução Carla Anauate. 2014.
7. Glozman, J. A vida e as contribuições de Luria para a Psicologia do século XX e XI. Avaliação, Habilitação e Reabilitação Neuropsicológica Luriana. São Paulo. tradução Carla Anauate. 2014.
8. Scoville, W. B. & Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1957. p.1–22.
9. Annese, J. *et al.* Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nature. Communications*. 2014.
10. Conselho Federal De Psicologia. Resolução Nº 2/2004. Brasília, 2004.
11. Conselho Federal De Fonoaudiologia. Resolução Nº 453/ 2014. Brasília, 2014.
12. Coelho SD, Santos FH. Avaliação Neuropsicológica do paciente neurocrítico. In: Ribeiro RM, Diccini S. Enfermagem em Neurointensivismo. São Paulo: Atheneu: 2017.
13. Lezak MD, Howieson DB, Bilgler ED, Tranel D. Neuropsychological Assessment, Nova York: Oxford University Press, 5. ed. 2012.
14. Armstrong CL, Morrow L. Handbook of medical neuropsychology. Applications of cognitive neuroscience. New York: Springer Science. 2010.
15. American Psychiatric Association. American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed. Washington, DC: APA. 2013

16. Yasargil, MG. Microneurosurgery: AVM off the brain, history, embryology, pathological considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy. vol III A. Stuttgart: Thieme; 1987.
17. Gusmão, SS; Souza JG. A História da Neurocirurgia no Brasil. Joinville: Ed. Letra Médica. 2000.
18. Romero Reverón Rafael. Marcello Malpighi (1628-1694), Founder of Microanatomy. Int. J. Morphol. [Internet]. 2011 June [cited 2019 Apr 26]; 29 (2): 399-402. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000200015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022011000200015>.
19. National Organization for Rare Disorders. Arteriovenous Malformation. Website [Internet]. 2013; Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/arteriovenous-malformation/>
20. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. Neurosurg Focus [Internet]. 2014;37(3):E7. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/2014.6.FOCUS14250>
21. Osbun JW, Reynolds MR, Barrow DL. Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation [Internet]. 1st ed. Vol. 143, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. p. 25-29 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00003-5>
22. Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformations [Internet]. 1st ed. Vol. 143, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. 15-24 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00002-3>
23. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Cerebral arteriovenous malformations: Evaluation and management. Sci World J. 2014.
24. Morales-Valero SF, Bortolotti C, Sturiale C, Lanzino G. Are parenchymal AVMs congenital lesions? Neurosurg Focus. 2014.
25. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. J Neurosurg. 1996; 85: p 1–8.
26. WF. M. The Pathology of Vascular (“Arteriovenous”) Malformations. J Neurosurg. 1966.
27. Ozpinar A, Mendez G, Abula AA. Epidemiology, genetics, pathophysiology, and prognostic classifications of cerebral arteriovenous malformations [Internet]. 1st ed. Vol. 143, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2017. p. 5-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63640-9.00001-1>

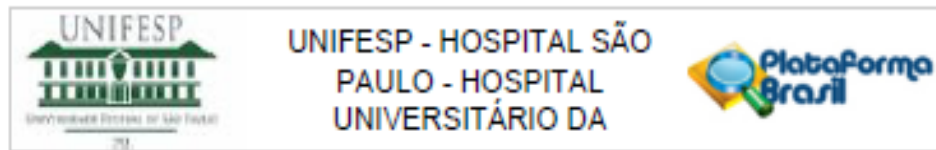
28. Lycklama G, van der Worp HB, van den Berg R, Dirven CMF, Buis DR, Vandertop WP. Spontaneous regression of brain arteriovenous malformations. *J Neurol*. 2004;251(11): p. 1375–1382.
29. Lee SK, Vilela P, Willinsky R, TerBrugge KG. Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformations: Clinical and angiographic analysis with review of the literature. *Neuroradiology*. 2002;44(1): p.11–6.
30. Andrade-Barazarte H, Herman AM, Khyzha N, Bonilla X, Rauramaa T, Vetiska S, et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain . *N Engl J Med*. 2018;378(3):p. 250–261.
31. Choi JH, Mast H, Hartmann A, et al. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *J Neurol Sci*. 2009;287: p126-130.
32. Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, Stapf C, Whitehead KJ, Li DY, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.8>
33. Laakso A, Hernesniemi J Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*. 2012 (1): p. 1–6.
34. Brown Jr RD, Wiebers DO, Torner JC et al. (1996). Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 46: p. 949–952.
35. Hofmeister, C. et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31. 200 p.1307–1310.
36. Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, et al. 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke; a journal of cerebral circulation*.1995;26(7)1215
37. Mahalick DM, Ruff RM, U HS. Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1991; 29: p. 351–357.
38. Lazar Rm, Connaire K, Marshall Rs. Developmental deficits in adult patient with arteriovenous malformation. *Arch Neurol* 56: 1999. p. 103-106.

39. Solomon, R. A. & Connolly, E. S. Jr. Arteriovenous malformations of the brain. *N. Engl. J. Med.* 377, 498 2017.
40. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(8):e p 200–224.
41. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65: p.476–483.
42. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010;66: p.702-713.
43. Papatheodorou CA, Gross SW, Hollin S. Small Arteriovenous Malformations of the Brain. *Arch Neurol*. 1961;5(6):p 666–672.
44. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations: clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114: p. 842–849.
45. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vicaut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; International ARUBA Investigators. Medical management with or without inter-ventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383: p.614–621.
46. RussinJ, Spetzler R: Commentary: The ARUBA Trial. *Neurosurgery*. 2014. 75: p 96–97. 2014.
47. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. The New York islands AVM study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003;34: p 29-33.
48. Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery a Section of the American Association of Neurological Surgeons and Congress of Neurological Surgeons; Section of Stroke and the Section of Interventional Neurology of the American Academy of Neurology, et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke*. 2001; 32: p.1430-1442.
49. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al: Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke* 2002. 33: p 2243-2246

50. Raven JC: Mental Tests Used in Genetic Studies: The Performance of Related Individuals on Tests Mainly Educative and Mainly Reproductive, in: University of London, 1936.
51. Fonseca RP, de Salles JF, Parente MAMP: Development and content validity of the Brazilian brief neuropsychological assessment battery neupsilin. *Psychol Neurosci* 2008; p 1-7.
52. Wenz F, Steinvorth S, Wildermuth S, et al. Assessment of neuropsychological changes in patients with arteriovenous malformation (AVM) after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol*. 1998; 42: p. 995-999.
53. Whigham KB, O'Toole K: Understanding the neuropsychologic outcome of pediatric AVM within a neurodevelopmental framework. *Cogn Behav Neurol* 2007: p. 244-257.
54. Chávez CL, Yáñez G, Catroppa C, et al. Adolescents with vascular frontal lesion: a neuropsychological follow up case study. *Neurocirugía*. 2016; 27: p.136-143.
55. Lazar RM. Neuropsychological function and brain arteriovenous malformations: redefining eloquence as a risk for treatment. *Neurosurg Focus*. 2001;11: p.1-4.
56. Mahalick DM, Ruff RM, Hoi SU. Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1991;29: p.351-357.
57. Stapf C, Mast H, Sclatter RR, et al. The New York islands AVM study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003;34: p. 29-33.
58. Lantz ER, Meyers PM. Neuropsychological effects of brain arteriovenous malformations. *Neuropsychol Rev*. 2008;18: p.167-177.
59. Ding D, Starke RM, Liu KC, Crowley RW. Cortical plasticity in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2015;22: p.1857-1861.
60. Lazar RM, Marshall RS, Pile-Spellman J, et al. Anterior translocation of language in patients with left cerebral arteriovenous malformation. *Neurology*. 1997;49: p.802-808.
61. Duffau H. The error of Broca: from the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain. *J Chem Neuroanat*. 2018;89: p.73-81.
62. Kumar AJ, Fox AJ, Vinuela F, Rosenbaum AE. Revisited old and new CT findings in unruptured larger arteriovenous malformations of the brain. *J Comput Assist Tomogr*. 1984;8: p.648-655.
63. Lantz ER, Meyers PM. Neuropsychological effects of brain arteriovenous malformations. *Neuropsychol Rev*. 2008;18: p.167-177

64. Nagata S, Morioka T, Matsukado K, Natori Y, Sasaki T. Retrospective analysis of the surgically treated temporal lobe arteriovenous malformations with focus on the visual field defects and epilepsy. *Surg Neurol*. 2006; 66: p.50-55.
65. Wenz F, Steinvorth S, Wildermuth S, et al. Assessment of neuropsychological changes in patients with arteriovenous malformation (AVM) after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol*. 1998; 42: p.995-999.
66. Buklina S. Memory impairment and deep brain structures. *Neurosci Behav Physiol*. 2001;31: p.171-177.
67. Haug T, Sorteberg A, Finset A, Lindegaard K-F, Lundar T, Sorteberg W. Cognitive functioning and health-related quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in preoperative comatose patients (hunt and hess grade V patients). *Neurosurgery*. 2010;66: p.475-485.
68. Ille S, Picht T, Shibani E, Meyer B, Vajkoczy P, Krieg SM. The impact of nTMS mapping on treatment of brain AVMs. *Acta Neurochir*. 2018;160: p.567-578.
69. Bradac O, Pulkrabkova A, de Lacy P, Benes V. Neuropsychological performance after brain arteriovenous malformations treatment. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78: p.321-328.

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE PACIENTES COM ANEURISMAS INTRACRÂNIANOS INCIDENTAIS NÃO ROTOS SUBMETIDOS A CLIPAGEM MICROCIRÚRGICA

Pesquisador: Daniela de Souza Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31919114.3.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.479.617

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao protocolo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os processos cognitivos de pacientes com aneurisma incidental não roto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

conforme descrito no parecer inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

emenda ao protocolo - descrição:

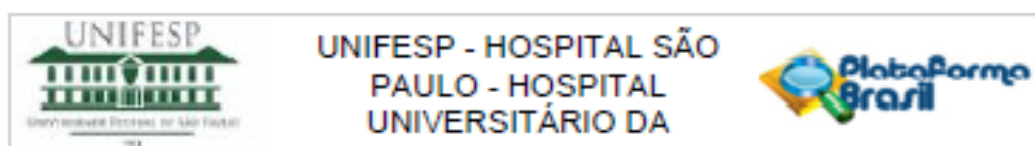
autorização para acréscimo do grupo de pacientes com malformação arteriovenosa.

Justificativa: Muitos pacientes do mesmo setor apresentam diagnóstico de malformação arteriovenosa, por vezes com aneurisma associado e por observação clínica possivelmente também apresentam alteração cognitiva.

Análise de riscos: O adendo não afetará a estrutura geral do projeto exceto pelo acréscimo deste grupo na metodologia, que segue não apresentando quais quer risco ao paciente. Afirmo sobre a

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Anexo B - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Unifesp – Emenda MAVc



Continuação do Parecer: 2.479.617

utilização de dados exclusivamente para fins científicos e que as informações serão guardadas pelo tempo que determinar a legislação e não serão utilizadas em prejuízo da instituição e/ou das pessoas envolvidas, inclusive na forma de danos à estima, prestígio e/ou prejuízo econômico e/ou financeiro. Além disso, durante ou depois da pesquisa é garantido o anonimato dos sujeitos e sigilo das informações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

carta de solicitação do pesquisador.

Recomendações:

sem recomendação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

parecer acatado pelo colegiado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_106054_0_É1.pdf	27/01/2018 14:11:05		Acelto
Outros	CARTAEMENDAPDF.pdf	27/01/2018 14:09:27	Daniela de Souza Coelho	Acelto
Outros	EMENDAPARACÓPIA.docx	27/01/2018 13:54:49	Daniela de Souza Coelho	Acelto
Folha de Rosto	FolhaRostoProjetoAprovado.pdf	22/01/2018 18:16:32	Daniela de Souza Coelho	Acelto
Outros	CartaEmenda.jpg	22/01/2018 18:06:29	Daniela de Souza Coelho	Acelto
Outros	TCLEEmenda.pdf	22/01/2018 18:05:56	Daniela de Souza Coelho	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	30/05/2014 19:46:08		Acelto
Outros	Coordenação Departamento.jpg	30/05/2014 19:36:29		Acelto

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.020-050
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: cep@unifesp.edu.br

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Disciplina de Neurocirurgia

Departamento de Neurologia e
Neurocirurgia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(a) Sr.(a) está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “**Avaliação neuropsicológica de pacientes com malformação arteriovenosa**”.

As informações abaixo estão sendo fornecidas para esclarecê-lo(a) sobre sua possível participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar as funções neuropsicológicas de pacientes diagnosticados com malformação vascular cerebral.

Este estudo será feito da seguinte maneira: durante a internação na Enfermaria de Neurocirurgia, com o diagnóstico confirmado malformação vascular cerebral será realizada uma avaliação neuropsicológica com duração de aproximadamente 80 minutos, podendo ser fracionada, respeitando as condições físicas e emocionais do participante, Assim como a rotina da Unidade. As informações obtidas servirão para verificar os recursos cognitivos e possíveis déficits.

O(a) Sr.(a) tem toda a liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento sem penalização alguma. Neste caso, o (a) Sr.(a) poderá continuar seu tratamento na Instituição sem problemas (quando for o caso).

O(a) Sr.(a) tem a garantia de que todos os dados obtidos a seu respeito, assim como qualquer material coletado só serão utilizados neste estudo.

Caso seja necessário, o(a) Sr.(a) terá assistência permanente durante o estudo, ou mesmo após o término ou interrupção do estudo.

O(a) Sr.(a). não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma, o(a) Sr.(a) não terá nenhuma despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

A qualquer momento, se for de seu interesse, o(a) Sr.(a). poderá ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito neste estudo, ou a respeito dos resultados gerais do estudo.

Em qualquer etapa do estudo, o(a) Sr.(a). terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Neuropsicóloga Daniela de Souza Coelho, que pode ser encontrada no endereço Rua Napoleão de Barros, nº 715 – Hospital São Paulo, no telefone (11)5576-4342.

Se o(a) Sr.(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, 572 - 1º andar - cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 - E-mail: cepunifesp@unifesp.br.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Departamento de Neurologia e
Neurocirurgia

Quando o estudo for finalizado, o(a) Sr.(a). será informado sobre os principais resultados e conclusões obtidas no estudo.

Esse termo foi elaborado em duas vias devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o(a) Sr.(a), e a outra conosco.

"Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"Avaliação neuropsicológica de pacientes com malformação arteriovenosa"**. Eu discuti com a Neuropsicóloga Daniela de Souza Coelho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço."

Data: ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

"Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos."

Data: ____/____/____

Daniela de Souza Coelho

Assinatura

Neuropsicóloga CRP: 06/ 114272

Anexo D- Autorização editora Thieme para figura 1.



Via E-Mail

To: Daniela Coelho
Sao Paulo, Brazil

Barbara Elias
Tel.: +49 (0) 711 8931 681
Fax: +49 (0) 711 8931 143
Barbara.Elias@thieme.de

Pages: 1

14 June 2019

License Permission

Permission granted by

Thieme Group
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
Contact person: Barbara Elias, Permissions Associate

As owner of the copyright we hereby grant permission to use the following material

Figure on p. 11 in
Yasargil, *Microneurosurgery*, Vol III A, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1987

for reuse in your dissertation, submitted to the Federal University of Sao Paulo.

The licensed reuse is limited to the depositary copies (non-profit and password-protected) that have to be delivered within the university system. Any further use and follow-up publications require separate permission. Minor alterations of the material are permitted, if necessary.

Full bibliographical reference is given to the original publication as above.

Stuttgart, 14 June 2019

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Barbara Elias".

Date, place
Georg Thieme Verlag KG

signature

Anexo E- Autorização Journal of Neurosurgery e American Association of Neurological Surgeons – Figura 5.

15/07/2019

Gmail - Use of figures for academic purposes



Daniela Coelho - Neuropsicologia <danielacpsico@gmail.com>

Use of figures for academic purposes

permissions <permissions@thejns.org>

22 de maio de 2019 15:07

Para: "danielacpsico@gmail.com" <danielacpsico@gmail.com>

Ms. Coelho,

Non-exclusive permission is granted at no charge to Daniela Coelho for use in her dissertation, provided proper credit is given as determined by style guidelines of the publisher of the new work, or by some accepted style such as AP or Chicago. Please save this communication as proof of permission grant.

Best of luck on your thesis!

For future permissions requests, please fill out the form here:

<https://thejns.org/page/permissions>

or email this account directly.

thank you,

Gillian

Anexo F– Escala de Spetzler-Martin.

Characteristic	Number of points assigned
Size of AVM	
Small (<3 cm)	1 point
Medium (3–6 cm)	2 points
Large (>6 cm)	3 points
Location	
Noneloquent site	0 points
Eloquent site*	1 point
Pattern of venous drainage	
Superficial only	0 points
Deep component	1 point

* Sensorimotor, language, visual cortex, hypothalamus, thalamus, internal capsule, brain stem, cerebellar peduncles, or cerebellar nuclei.

Anexo G -Escala de Rankin modificada.

Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada¹

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito <small>Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais</small>
2	Leve deficiência <small>Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência</small>
3	Deficiência moderada <small>Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)</small>
4	Deficiência moderadamente grave <small>Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência</small>
5	Deficiência grave <small>Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem</small>
6	Óbito